



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 199 16 384 A 1**

(5) Int. Cl. 7:
A 61 K 31/57
A 61 K 31/565
A 61 K 9/00
C 07 J 5/00
C 07 J 1/00

(21) Aktenzeichen: 199 16 384.7
(22) Anmeldetag: 31. 3. 1999
(43) Offenlegungstag: 5. 10. 2000

(71) Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

(72) Erfinder:
Albayrak, Celal, Dr., 10999 Berlin, DE; Hoffmann, Karin, Dr., 13156 Berlin, DE; Tack, Johannes, Dr., 13595 Berlin, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:
DE 195 34 209 A1
DE 39 36 328 A1
WO 98 32 427 A1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

(54) Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat oder 17 α -Propylmesterolon enthaltende, bioerosive Mikropartikeln, Verfahren zu deren Herstellung, therapeutische Verwendung dieser in topischen Arzneiformen

(57) Die Patentanmeldung betrifft wirkstoffenthaltende Mikropartikel, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff Cyproteronacetat (21-Acetoxy-6-chlor-1,2 α -metylen-4,6-pregnadien-3,20-dion), Chlormadinonacetat (17 α -Acetoxy-6-Chlor-4,6-pregnadien-3,20-dion) oder 17 α -Propylmesterolon(17 β -Hydroxy-1 α -methyl-17 α -M-propyl-5 α -androsten-3-on) enthaltend ist, das Wandmaterial des Mikropartikels aus bioabbaubaren, synthetischen Polymeren und Polyestern aus α , β oder γ Hydroxycarbonsäuren oder aus Blockcopolymeren von Polyester von α , β , γ Hydroxycarbonsäuren und linearen oder star-Polyethylenglykolen besteht und die Mikropartikel einen Durchmesser von ca. 0,5 μ m bis ca. 20 μ m aufweisen.
Die Patentanmeldung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Mikropartikel von Arzneimitteln, insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.

DE 199 16 384 A 1

DE 199 16 384 A 1

1

Beschreibung

Stand der Technik

Die Erfindung betrifft neue Präparate aus Mikropartikeln.

a) die durch einen Gehalt an in den Mikropartikeln verkapselftem Cyproteronacetat (21-Acetoxy-6-chlor-1,2 α -methylene-4,6,-pregnadien-3,20-dion), Chlormadinonacetat (17 α -Acetoxy-6-Chlor-4,6-pregnadien-3,20-dion) oder 17 α -Propylmesterolon (17 β -Hydroxy-1 α -methyl-17 α -M-propyl-5 α -androst-3-on) gekennzeichnet sind,
b) deren Wandmaterial aus bioabbaubaren, synthetischen Polymeren von Polyestern aus α , β oder γ Hydroxycarbonsäuren oder aus Blockcopolymeren von Polyestern von α , β , γ Hydroxycarbonsäuren und linearen oder star- Polyethylenglykolen besteht,
c) deren Wirkstoffliberation durch Wahl des Polymers, durch den Beladungsgrad, durch die Herstelltechnik steuerbar ist,
d) die über einen, zum Zwecke des "follikulären targeting" geeigneten Durchmesser (ca. 0,5 μ m bis ca. 20 μ m, vorzugsweise jedoch 3 μ m bis 10 μ m) verfügen und
e) die in Form eines Lyophilisats, eines rekonstituierten Lyophilisats bzw. einer Suspension, einer Lotion, eines Gels oder einer Salbe zur topischen Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen eingesetzt werden.

Es ist bekannt, daß man pharmazeutische Präparate, die antiandrogen wirksame Substanzen enthalten, zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen der Frau, wie zum Beispiel der Akne, der Seborrhoe, der androgenabhängigen Alopecie und des Hirsutismus verwendet, wobei alle handelsüblichen Präparate als orale Darreichungsformen angeboten werden. Wegen ihrer systemischen, antiandrogenen Wirksamkeit dürfen diese Präparate nicht zur Behandlung von Männern, die an androgenabhängigen Erkrankungen, wie der Seborrhoe oder der androgenabhängigen Alopecie leiden, verwendet werden. In Hinblick auf diese Anwendungen und die geschilderten Anwendungsbeschränkung besteht ein dringender Bedarf an antiandrogenen Wirkstoffen enthaltenden Präparaten, welche eine gute topische Wirksamkeit entfalten ohne die typischen systemischen Nebenwirkungen zu zeigen.

Bislang durchgeführte Untersuchungen zur Entwicklung gut verträglicher, topisch applizierbarer, die oben genannten Wirkstoffe enthaltender Präparate verließen unbefriedigend.

Interessante, neue Ansätze in der topischen Aknetherapie (A. Rolland, N. Wagner, A. Chatelus, B. Shroot, H. Schaefer, Pharm. Research, Vol. 10, No. 12, 1993) ergaben, daß sich Partikel kleiner als ca. 10 μ m im Haarfolikel und oder im Stratum Corneum anreichern.

Beschreibung der Erfindung

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist, topisch wirksame antiandrogenenthaltende Präparate zu entwickeln, die keine antiandrogenen, systemischen Nebenwirkungen verursachen oder diese Nebenwirkungen minimieren.

Die in dieser Arbeit offenbarten, mit oben genannten Wirkstoffen beladenen Mikropartikeln bestehen aus bioabbaubaren, synthetischen Polymeren von Polyestern aus α , β oder γ Hydroxycarbonsäuren oder aus Blockcopolymeren von Polyestern von α , β oder γ Hydroxycarbonsäuren und linearen oder star- Polyethylenglykolen und haben den Vorteil, daß sie schnell in vivo abgebaut werden, die Abbaupro-

2

dukte toxikologisch unbedenklich sind, falls gewünscht große oder kleine Mengen an oben genannten Wirkstoffen enthalten, die Wirkstoffliberation durch Beladungsgrad, Herstelltechnik und Polymerauswahl leicht steuerbar ist, die richtige Größe zum Zwecke des "follikulären targeting" besitzen (d. h. einen Durchmesser von ca. 0,5 μ m bis ca. 20 μ m, vorzugsweise jedoch 3 μ m bis 10 μ m besitzen), sich einfach und schnell herstellen lassen, sich tatsächlich in vivo in den Haarfolikeln anreichern und als rekonstituiertes Lyophilisat bzw. als Suspension, Lotion, Creme, Salbe oder Gel applizierbar sind.

Die Erfindung betrifft daher hauptsächlich folgende Gegenstände:

1. Wirkstoffenthaltende Mikropartikel, dadurch gekennzeichnet, daß

a) als Wirkstoff Cyproteronacetat (21-Acetoxy-6-chlor-1,2 α -methylene-4,6,-pregnadien-3,20-dion), Chlormadinonacetat (17 α -Acetoxy-6-Chlor-4,6-pregnadien-3,20-dion) oder 17 α -Propylmesterolon (17 β -Hydroxy-lamethyl-17 α -M-propyl-5 α -androst-3-on) enthaltend ist,
b) das Wandmaterial des Mikropartikels aus bioabbaubaren, synthetischen Polymeren von Polyestern aus α , β oder γ Hydroxycarbonsäuren oder aus Blockcopolymeren von Polyestern von α , β , γ Hydroxycarbonsäuren und linearen oder star- Polyethylenglykolen besteht,
c) die Mikropartikel einen Durchmesser von ca. 0,5 μ m bis ca. 20 μ m aufweisen.

2. Verwendung von Mikropartikeln nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

3. Verwendung von Mikropartikeln nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.

4. Verwendung von Mikropartikeln nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Lyophilisats, eines rekonstituierten Lyophilisats bzw. einer Suspension, einer Lotion, eines Gels oder einer Salbe zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Mikropartikeln erfolgt durch Verfahren

a) die dem Fachmann vertraut sind ("Solvent-Evaporation, Sprühgetrocknung) und

b) durch Optimierung und Entwicklung neuer Verfahren.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mikropartikeln verfährt man in der Weise, daß ein Polymer mit einem der oben erwähnten Wirkstoffe in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird. Dieser Lösung wird entweder

a) in einer wäßrige Tensidlösung mechanisch (z. B. mittels Rührers oder Ultra-Turrax) dispergiert,

b) sprühgetrocknet oder

b) durch definierte Poren einer Glasmembran gepreßt und von einer zirkulierenden, wäßrigen Tensidlösung aufgefangen.

Das organische Lösungsmittel wird anschließend durch Anlegen von Vakuum und/oder eines Luft/Stickstoffstromes aus der O/W Emulsion entfernt. Die generierten Mikropartikeln können (falls gewünscht) gewaschen (d. h. zentrifugiert oder "cross-flow" filtriert) und aufkonzentriert werden und können anschließend, falls gewünscht, mit einem Kryoprotektor (d. h. einem Zucker, Zuckeralkohol oder anderen

Substanzen wie Gelatine, Polyvinylpyrrolidon etc.) eingefroren und gefriergetrocknet werden.

Zur Herstellung der antiandrogenbeladenen Polymermikrokapseln werden vorzugsweise folgende Polyester von Hydroxycarbonsäuren verwendet:

Polyglycolide (PGA)

Copolymers of glycolide

Glycolide/L-Lactide copolymers (PGA/PLLA)

Glycolide/trimethylene carbonate copolymers (PGA/TMC) 10

Polylactides (PLA)

Stereocopolymers of PLA:

Poly-L-Lactide (PLLA)

Poly-DL-Lactide copolymers

L-Lactide /DL-Lactide Copolymers

Copolymers of PLA

Lactide/tetraethylglycolide copolymers

Lactidel/Trimethylene carbonate copolymers

Lactide/δ-valerolactone copolymer

Lactide/ε-caprolactone copolymer

Poly-β-hydroxybutyrate (PHBA)

PHBA/β-hydroxyvalerate copolymers (PHBA/HVA)

Poly-β-hydroxypropionate (PHPA)

Poly-p-dioxanone (PDS)

Poly-δ-valerolactone

Poly-ε-caprolactone

Zur Herstellung der antiandrogenbeladenen Polymermikrokapseln werden vorzugsweise folgende Blockcopolymeren von Polyesteren von Hydroxycarbonsäuren und lineare- oder star-Polyethylenglykol verwendet:

* PLA PEG AB-Blockcopolymeren

PLA PEG PLA ABA-Blockcopolymeren

S(3)-PEG-PLA Blockcopolymeren

S(4)-PEG-PLA Blockcopolymeren

Als organische Lösungs- oder Lösungsmittelgemische werden bevorzugt eingesetzt:

- Dichlormethan
- 1, 2 Dichlorethan
- Chloroform
- Tetrachlorkohlenstoff
- Aceton
- Ethylacetat
- Methylacetat
- Triacetin
- Triethylcitrat
- Ethyllactat
- Methylsuccinat
- Propylacetat
- Isopropylacetat
- Buylacetat
- Propylformiat
- Isopropylformiat
- Butylformiat
- Ethylformiat
- Methylformiat

Als oberflächenaktive Substanz wird (werden) bevorzugt (cinc) Substanz(en) aus der Poloxamer® Gruppe, Polycetylenglycol Alkylether, Polysorbate (Tweene, Span®), Saccharoseester (Sisterna®, the Netherlands) Saccharoseester (Ryoto sugar ester, Tokyo), Gelatine, Polyvinylpyrrolidon,

Fettalkoholpolyglycosid, Charps, Charpso, Decyl β-D-Glycopyranosid, Decyl β-D-Maltopyranosid, Dodecyl β-D-Maltopyranosid, Natriumoleat, Poloxamin® Gruppe, Polycetylenglykol, Polyvinylalkohol, polyoxyethylierte Fettsäureether (Brij®), Triton X 100 oder deren Gemische eingesetzt.

Die Erfindung wird (ohne sich auf die genannten Beispiele einzuschränken) durch folgende Beispiele verdeutlicht:

Beispiel 1

Es werden 50 ml einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) in ein Stahlgefäß (Höhe 11,5 cm, Innendurchmesser 8 cm) überführt. Anschließend werden 10 ml einer Lösung bestehend aus 5 ml Ethylacetat, 5 ml Dichlormethan, 0,5 g Resomer® RG 858, 0,4 g Cyproteronacetat mit Hilfe eines mechanischen Rührers (Dispermat-FT, VMA Getzmann GmbH, 5 cm Dissol-verscheibe) in der Polymerlösung 30 sec. bei 10000 U/min unter Raumtemperatur dispergiert. Die entstandene O/W Emulsion wird in einen 500 ml Dreihalskolben überführt und mittels KPG-Rührer gerührt. Das organische Lösungsmittelgemisch wird dann unter 20°C durch Anlegen eines Vakuums (900 mbar), Stickstoff oder Lufteinleitung entfernt. Nach 5 h wird die Suspension mit 5 L Wasser oder einer wässrigen Lösung gewaschen (d. h. von überschüssigen Wirkstoff und Restlösemittel befreit) und auf ein gewünschtes Suspensionsvolumen eingeengt. Vorteilhaft ist der Einsatz einer "cross flow" Filtration, beispielsweise ein Sartoccon Mini® (Sartorius AG, Göttingen) System mit einer Polyolefinmembran (cutoff 0,2 µm). Die lösungsmittel- und annähernd emulgatorfreie Suspension kann mit einem Koprotektor (beispielsweise mit einem Zucker, Zuckeralkohol oder Polyvinylpyrrolidonderivat) versetzt werden und wird eingefroren und gefriergetrocknet.

Das mit Wasser oder mit einer wässrigen Lösung resuspendierte Lyophilisat enthält überraschenderweise Mikropartikel mit einem Cyproterongehalt von 42% (Cyproteronmasse*100/ Cyproteronmasse + Polymermasse). 99% aller Mikropartikel sind kleiner als 5,7 µm.

Beispiel 2

45 Es werden 50 ml einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) in ein Stahlgefäß (Höhe 11,5 cm, Innendurchmesser 8 cm) überführt. Anschließend werden 10 ml einer Lösung bestehend aus 5 ml Ethylacetat, 5 ml Dichlormethan, 0,5 g Resomer® RG 858, 0,8 g Cyproteronacetat mit Hilfe eines mechanischen Rührers (Dispermat-FT, VMA-Getzmann GmbH, 5 cm Dissol-verscheibe) in der Polymerlösung 30 sec. bei 10000 U/min unter Raumtemperatur dispergiert. Die entstandene O/W Emulsion wird in einen 500 ml Dreihalskolben überführt und mittels KPG-Rührer gerührt. Das organische Lösungsmittelgemisch wird dann unter 20°C durch Anlegen eines Vakuums (900 mbar), Stickstoff oder Lufteinleitung entfernt. Nach 5 h wird die Suspension mit 5 L Wasser oder einer wässrigen Lösung gewaschen (d. h. von überschüssigen Wirkstoff und Restlösemittel befreit) und auf ein gewünschtes Suspensionsvolumen eingeengt. Vorteilhaft ist der Einsatz einer "cross flow" Filtration, beispielsweise ein Sartoccon Mini® (Sartorius AG, Göttingen) System mit einer Polyolefinmembran (cutoff 0,2 µm). Die lösungsmittel- und annähernd emulgatorfreie Suspension kann mit einem Koprotektor (beispielsweise mit einem Zucker, Zuckeralkohol oder Polyvinylpyrrolidonderivat) versetzt werden und wird eingefroren und gefriergetrocknet.

DE 199 16 384 A 1

5

Das mit Wasser oder mit einer wäßrigen Lösung resuspendierte Lyophilisat enthält überraschenderweise Mikropartikeln mit einem Cyproterongehalt von 58% (Cyproteronmasse*100/ Cyproteronmasse + Polymermasse). 99% aller Mikropartikeln sind kleiner als 10.4 µm.

Beispiel 3

Es werden 50 ml einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) in ein Stahlgefäß (Höhe 11.5 cm, Innendurchmesser 8 cm) überführt. Anschließend werden 10 ml einer Lösung bestehend aus 10 ml Ethylacetat, 0.5 g Resomer® RG 858, 0.2 g Cyproteronacetat mit Hilfe eines mechanischen Rührers (Dispermat-FT, VMA-Getzmann GmbH, 5 cm Dissolverscheibe) in der Polymerlösung 30 sec. bei 10000 U/min unter Raumtemperatur dispergiert. Die entstandene O/W Emulsion wird in einen 500 ml Dreihalskolben überführt und mittels KPG-Rührer gerührt. Das organische Lösungsmittelgemisch wird dann unter 20°C durch Anlegen eines Vakuums (900 mbar), Stickstoff oder Lufteinleitung entfernt. Nach 5 h wird die Suspension mit 5 L Wasser oder einer wäßrigen Lösung gewaschen (d. h. von überschüssigen Wirkstoff und Restlösmittelelfen befreit) und auf ein gewünschtes Suspensionsvolumen eingeengt. Vorteilhaft ist der Einsatz einer "cross flow" Filtration, beispielsweise ein Sartocon Mini® (Sartorius AG, Göttingen) System mit einer Polyolefinmembran (cutoff 0.2 µm). Die lösungsmittel- und annähernd emulgatorfreie Suspension kann mit einem Kropfektor (beispielsweise mit einem Zucker, Zuckerkohol oder Polyvinylpyrrolidon-derivat) versetzt werden und wird eingefroren und gefriergetrocknet.

Das mit Wasser oder mit einer wäßrigen Lösung resuspendierte Lyophilisat enthält überraschenderweise Mikropartikeln mit einem Cyproterongehalt von 29% (Cyproteronmasse*100/ Cyproteronmasse + Polymermasse). 99% aller Mikropartikeln sind kleiner als 8.2 µm.

Beispiel 4

Es wird wie in Beispiel 1 verfahren, wobei statt 0.5 g Resomer® RG 858 0.7 g Resomer® 502 verwendet wird.

Beispiel 5

Es wird wie in Beispiel 1 verfahren, wobei statt 0.5 g Resomer® RG 858 0.7 g Resomer® 756 verwendet wird.

Beispiel 6

Es wird wie in Beispiel 1 verfahren, wobei statt einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) 25 ml einer 2%igen Syneronic P 85 Lösung gegeben werden.

Beispiel 7

Es wird wie in Beispiel 1 verfahren, wobei statt einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) 25 ml einer 2%igen Syneronic F 68 Lösung gegeben werden.

Beispiel 8

Es wird wie in Beispiel 1 verfahren, wobei statt einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) 25 ml einer 2%igen Tween 20 Lösung gegeben werden.

6

Beispiel 9

Es wird wie in Beispiel 1 verfahren, wobei statt einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) 25 ml einer 2%igen Brij 96 Lösung gegeben werden.

Beispiel 10

10 Es wird wie in Beispiel 1 verfahren, wobei statt einer 2%igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) 25 ml einer 2%igen Brij 35 Lösung gegeben werden.

15

Beispiel 11

Eine mikroporöse Glasmembran, Porengröße 1.1 µm (Asahi Glass Co. (Tokyo, Japan) wird in den "small system" membrane emulsification apparatus" (Department of Chemistry, Industrial Research Institute of Miazaki Prefecture (Miyazaki-city, Japan)) eingesetzt. Durch diese Membran wird eine Lösung bestehend aus 0.5% [w/v] Resomer® RG 502 und 0.1% [w/v] Cyproteronacetat gepreßt (Druck 24 kPa) und in einer zirkulierenden 0.5% igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) aufgefangen und stabilisiert. Die entstandene O/W Emulsion wird in einen 500 ml Dreihalskolben überführt und mittels KPG-Rührer gerührt. Das organische Lösungsmittelgemisch wird dann unter 20°C durch Anlegen eines Vakuums (900 mbar), Stickstoff oder Lufteinleitung entfernt. Nach 5 h wird die Suspension mit 5 L Wasser oder einer wäßrigen Lösung gewaschen (d. h. von überschüssigen Wirkstoff und Restlösmittelelfen befreit) und auf ein gewünschtes Suspensionsvolumen eingeengt. Vorteilhaft ist der Einsatz einer "cross flow" Filtration, beispielsweise ein Sartocon Mini® (Sartorius AG, Göttingen) System mit einer Polyolefinmembran (cutoff 0.2 µm). Die lösungsmittel- und annähernd emulgatorfreie Suspension kann mit einem Kropfektor (beispielsweise mit einem Zucker, Zuckerkohol oder Polyvinylpyrrolidon-derivat) versetzt werden und wird eingefroren und gefriergetrocknet.

Das mit Wasser oder mit einer wäßrigen Lösung resuspendierte Lyophilisat enthält überraschenderweise Mikropartikeln mit einem Cyproterongehalt von 16.3% (Cyproteronmasse*100/ Cyproteronmasse + Polymermasse). 99% aller Mikropartikeln sind kleiner als 3 µm und größer als 1.5 µm.

Beispiel 12

50 Eine mikroporöse Glasmembran, Porengröße 2.4 µm (Asahi Glass Co. (Tokyo, Japan) wird in den "small system" membrane emulsification apparatus" (Department of Chemistry, Industrial Research Institute of Miazaki Prefecture (Miyazaki-city, Japan)) eingesetzt. Durch diese Membran wird eine Lösung bestehend aus 0.5% [w/v] Resomer® RG 502 und 0.1% [w/v] Cyproteronacetat gepreßt (Druck 20 kPa) und in einer zirkulierenden 0.5% igen Polyvinylalkohollösung (Molekulargewicht 9000–10000, Aldrich) aufgefangen und stabilisiert. Die entstandene O/W Emulsion wird in einen 500 ml Dreihalskolben überführt und mittels KPG-Rührer gerührt. Das organische Lösungsmittelgemisch wird dann unter 20°C durch Anlegen eines Vakuums (900 mbar), Stickstoff oder Lufteinleitung entfernt. Nach 5 h wird die Suspension mit 5 L Wasser oder einer wäßrigen Lösung gewaschen (d. h. von überschüssigen Wirkstoff und Restlösmittelelfen befreit) und auf ein gewünschtes Suspensionsvolumen eingeengt. Vorteilhaft ist der Einsatz einer

"cross flow" Filtration, beispielsweise ein Sartocon Mini® (Sartorius AG, Göttingen) System mit einer Polyolefinmembran (cutoff 0,2 µm). Die Lösungsmittel- und annähernd emulgatorfreie Suspension kann mit einem Kroprotektor (beispielsweise mit einem Zucker, Zuckeralkohol oder Polyvinylpyrrolidonderivat) versetzt werden und wird eingefroren und gefriergetrocknet.

Das mit Wasser oder mit einer wäßrigen Lösung resuspendierte Lyophilisat enthält überraschenderweise Mikropartikeln mit einem Cyproteronengehalt von 16,3% (Cyproteronmasse*100/ Cyproteronmasse + Polymermasse). 99% aller Mikropartikeln sind kleiner als 4,5 µm und größer als 2,7 µm.

Patentansprüche

15

1. Wirkstoffenthaltende Mikropartikel, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) als Wirkstoff Cyproteronacetat (21-Acetoxy-6-chlor-1,2α-methylen-4,6-pregnadien-3,20-dion), Chlormadinonacetat (17α-Acetoxy-6-Chlor-4,6-pregnadien-3,20-dion) oder 17α-Propylmesterolon (17β-Hydroxy-1α-methyl-17α-Propyl-5α-androsten-3-on) enthaltend ist,
- b) das Wandmaterial des Mikropartikels aus biabbaubaren, synthetischen Polymeren von Polyester aus α, β oder γ Hydroxycarbonsäuren oder aus Blockcopolymeren von Polyester von α, β, γ Hydroxycarbonsäuren und linearen oder star-Polyethylenglykolen besteht,
- c) die Mikropartikel einen Durchmesser von ca. 0,5 µm bis ca. 20 µm aufweisen.

2. Verwendung von Mikropartikeln nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels.

3. Verwendung von Mikropartikeln nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.

4. Verwendung von Mikropartikeln nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Lyophilisats, eines rekonstituierten Lyophilisats bzw. einer Suspension, einer Lotion, eines Gels oder einer Salbe zur Behandlung androgenabhängiger Erkrankungen.

45

50

55

60

65

- Leerseite -